

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-253818
(43)Date of publication of application : 18.09.2001

(51)Int.CI.

A61K 9/20

(21)Application number : 2000-392389
(22)Date of filing : 25.12.2000

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD
(72)Inventor : NISHIMURA KAZUO
AIHARA HIROYUKI
ITO MITSURU
AOKI SHINJI

(30)Priority

Priority number : 2000005907 Priority date : 07.01.2000 Priority country : JP

(54) TABLET QUICKLY DISINTEGRABLE IN ORAL CAVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject tablets formulated with large quantities of readily meltable medicament(s) and good in takability.

SOLUTION: The tablets quickly disintegrable in the oral cavity formulated with at least one readily meltable medicament are characterized by (a) being produced by mixing together meltable granules $\geq 100 \mu\text{m}$ in average size rich in a readily meltable medicament with a quickly disintegrable ingredient followed by tableting, (b) being ≥ 5 mass % in the total formulation quantity of the readily meltable medicament(s) in the tablets, and (c) being ≤ 40 mass % in the quantity of the above meltable granules in the tablets.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-253818
(P2001-253818A)

(43)公開日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51)Int.Cl.⁷

A 61 K 9/20

識別記号

F I

A 61 K 9/20

マークコード(参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数 5 OL (全 7 頁)

(21)出願番号 特願2000-392389(P2000-392389)
(22)出願日 平成12年12月25日 (2000.12.25)
(31)優先権主張番号 特願2000-5907(P2000-5907)
(32)優先日 平成12年1月7日 (2000.1.7)
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002819
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1号
(72)発明者 西村 和生
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(72)発明者 相原 弘幸
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内
(74)代理人 100074114
弁理士 北川 富造 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 口腔内速崩壊性錠剤

(57)【要約】

【課題】 易溶性薬物を多く配合した、服用性の良い口腔内速崩壊性錠剤を提供すること。

【解決手段】 易溶性薬物を1種または2種以上配合する口腔内速崩壊性錠剤において、(a)錠剤は、易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性の粒子と速崩壊性成分を混合、成型することによって製造され、(b)錠剤中の易溶性薬物の配合量の合計が5質量%以上であり、(c)易溶性薬物を高濃度に含有した溶解性粒子の量が錠剤中40質量%以下である、ことを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 易溶性薬物を1種または2種以上配合する口腔内速崩壊性錠剤において、

(a) 錠剤は、易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性の粒子と速崩壊性成分を混合、成型することによって製造され、

(b) 錠剤中の易溶性薬物の配合量の合計が5質量%以上であり、

(c) 易溶性薬物を高濃度で含有した溶解性粒子の量が錠剤中40質量%以下である、ことを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項2】 日本薬局方による崩壊試験において、崩壊時間が60秒以内である請求項第1項記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項3】 硬度が30N以上である請求項第1項記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項4】 易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性の粒子として、複数の易溶性薬物を用いた複数の溶解性粒子を用いた請求項第1項記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項5】 速崩壊性成分中に溶解性の低い薬物を配合した請求項第1項記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬品、食品などの分野において利用される、水なしでも口腔内で速い崩壊性、溶解性を有する口腔内速崩壊性錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬品、食品の分野における経口固形製剤の剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが一般的であるが、取り扱い性が良く、かつ服用しやすい剤形は少ない。例えば、錠剤、カプセル剤はその形状が大きくなる場合は飲み込みにくく、特に老人や小児にはこの問題は大きい。また、顆粒剤、散剤は服用時にむせたり、歯の間に入り込むといった問題がある。

【0003】 更に、これらの剤形はいずれも服用時に水を必要とし、緊急時や、重症患者が寝ながらにして服用することが困難であるという問題もある。

【0004】 水なしで服用できる剤形として、錠剤を噛み碎いて服用するチュアブル錠が知られているが、現在提供されているものは、咀嚼力の弱い老人、小児には適しているとは言い難いものである。

【0005】 このような観点から、患者が水なしでも容易に服用することができ、また手軽に何時、何処でも隨時服用することのできる口腔内速崩壊性錠剤の開発が要望されており、この目的を達成する技術もいくつか知られている。

【0006】 例えば口腔内速崩壊性錠剤を得るための技術として、医薬成分を水性溶媒に溶解または懸濁させた後、ブリストーパックの予め成型したポケットに充填

し、この溶液を凍結乾燥するかあるいは真空乾燥し水分を除去して製造する方法（特表平9-502622号、特公昭62-50445号、WO93/12769）、湿らせた顆粒を低圧で打錠した後、乾燥して製造する方法（特開平5-271054号、特開平6-218028号）および錠剤を低圧で打錠した後加湿、乾燥して製造する方法（特開平8-291051号）などが知られている。また、添加剤を工夫することにより、通常の打錠法でありながら速崩壊性錠剤を製造する方法（特許第2820319号、WO95/20380、WO98/02185）も知られている。

【0007】 上記のように、従来、さまざまな口腔内速崩壊性錠剤の技術が開発されてきたが、それらの技術全てに共通する特徴は、水が錠剤内部にすみやかに浸入し、錠剤が内部から崩壊するような構造にしていることである。

【0008】 しかし、上記した技術では、溶解性の高い薬物について、口腔内速崩壊性錠剤を得ることができないことが最近知られてきた。例えば大脇らは、湿らせた顆粒を低圧で打錠した後加湿、乾燥して製造する速崩壊性錠剤において、溶解性の高い薬物を錠剤中に20%配合することは困難であることを報告している（平成10年度標準処方研究会講演要旨集：7-12）。

【0009】 すなわち、例えば日本薬局方で極めて溶けやすい、または溶けやすいと表現される薬物（以下、「易溶性薬物」という）は、口腔内において速やかに溶解するため、崩壊性には影響しないように思われる。しかし、実際の溶解の段階は、固体から粘稠な状態を経て液体になる経過をたどるものであり、少量の水分しか存在しない口腔内においては、錠剤中の易溶性薬剤が少量の水分の作用で長く粘稠な状態を維持するため、これが水分の錠剤内部への浸入を阻害し、崩壊の遅延を引き起こすのである。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 以上的理由から、易溶性薬物を多く配合した、服用性の良い口腔内速崩壊性錠剤はこれまで開発されていなかった。このため従来は溶解性の低い薬物か、微量の易溶性薬物を配合した限られた薬効の口腔内速崩壊性錠剤しか市場に供給されておらず、あらゆる薬効に適応可能な溶解性の高い薬物の配合方法の開発が求められていた。本発明は、このような課題を解決することを目的とするものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、崩壊性の高い口腔内速崩壊性錠剤を得べく、特に易溶性薬物が水の浸入を阻害することにより、錠剤の崩壊を遅延させているという点に着目し鋭意研究を行った。そして、通常の錠剤の製造法では、薬物と各種賦形剤を均一に混合して打錠するため、薬物が錠剤内部に均一に存在することになり、これが易溶性薬物による錠剤内部への水の浸入

阻害の大きい原因であることを知った。

【0012】そして本発明者らは更に、易溶性薬物が錠剤内部に不均一に存在すれば、易溶性薬物の存在しない部分からは水が浸入するため、崩壊の遅延を回避できるとの着想を得、易溶性薬物を高濃度に含んだ溶解性の粒子とし、その薬物含有粒子と速崩壊性成分を混合して打錠して得た錠剤は崩壊の遅延が著しく軽減されていることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】すなわち本発明は、易溶性薬物を1種または2種以上配合する口腔内速崩壊性錠剤において、

(a) 錠剤は、易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性の粒子と速崩壊性成分を混合、成型することによって製造され、(b) 錠剤中の易溶性薬物の配合量の合計が5質量%以上であり、(c) 易溶性薬物を高濃度に含有した溶解性粒子の量が錠剤中40質量%以下である、ことを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤を提供するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】本明細書中において、易溶性薬物とは、日本薬局方の溶解性を示す用語で表した場合、極めて溶けやすい、または溶けやすいと表現される薬物をいう。また、本明細書中において、口腔内速崩壊性錠剤とは、通常の咀嚼条件での口腔内における崩壊時間が1分以内の崩壊性錠剤をいう。

【0015】本発明で用いる易溶性薬物とは、前記の通り日本薬局方の溶解性において、極めて溶けやすい、または溶けやすいと表現される薬物であり、具体的には、1gの薬物を粉末とした後、水に入れ、20±5°Cで5分ごとに強く、30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶けるのに必要な水の量が10mL未満である薬物である。

【0016】この易溶性薬物としては、具体的に、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アミノ酢酸、安息香酸ナトリウム、カフェイン、塩化カルニチン、塩酸アルギニン、塩酸イソチベンジル、塩酸クロベラスチン、塩酸ジサイクロミン、塩酸ジセチアミン、塩酸ジフェニルビラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸チアミン、塩酸トリプロリジン、塩酸ノスカビン、L-塩酸ヒスチジン、塩酸ヒドロキソコバラミン、塩酸ビリドキシン、塩酸フェニルプロバノールアミン、塩酸フェニレフリン、塩酸フルチアミン、dL-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、塩酸ラニチジン、塩酸リジン、グアヤコールスルホン酸カリウム、クエン酸、クエン酸カルベタベンタン、クエン酸ペントキシベリン、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸二カリウム、クレゾールスルホン酸カリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、酢酸ヒドロキソコバラミン、ジブロフィリン、酒石酸アリメマジン、臭化ブチルスコポラミン、臭化メチルアトロビン、臭化メチルベナクチジウム、臭化水素

酸スコポラミン、銅クロロフィリンナトリウム、トラネキサム酸、ニコチニ酸アミド、バントテン酸カルシウム、ピコスルファートナトリウム、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸フェニラミン、メチルメチオニンスルホニウムクロリド、リン酸コティン、リン酸ジヒドロコティンなどが挙げられる。これらの薬物は1種配合しても良く、2種以上組み合わせて配合しても良い。

【0017】本発明の口腔内速崩壊性錠剤においては、上記易溶性薬物を高濃度で含有した平均粒子径100μm以上の溶解性の粒子(以下、「薬物含有粒子」という)を調製することが必要である。

【0018】薬物含有粒子は、製剤分野の慣用技術に従い製造することが出来る。具体的には流動層造粒法、攪拌造粒法、押し出し造粒法などにより製造することが出来る。また、この粒子を製造するためには、製剤分野で用いられている種々の成分、例えば、糖類、デンプン類、結晶セルロース、無水リン酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸といった賦形剤、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースといった結合剤などを添加しても良い。しかしながら、この薬物含有粒子は、錠剤が口腔内で崩壊した後に速やかに溶解しないと、粒子が歯の間に入り込んだり、喉に付着するといった問題が生じることから、エチルセルロースなどの不溶性高分子、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEなどの胃溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロースなどの腸溶性高分子を配合するのは好ましくない。

【0019】また、薬物含有粒子は、その粒子径が大きいほど崩壊時間が短くなることから、その平均粒子径は100μm以上とすることが好ましい。更に、薬物含有粒子中の薬物の割合が高いほど、残部の速崩壊性成分の量を多くすることができ、水の浸入が速やかになるので発明の効果も大きくなる。具体的な、薬物含有粒子中の易溶性薬物の量は20質量%以上であることが好ましい。

【0020】本発明の口腔内速崩壊性錠剤の製造に当たっては、特に制約はなく従来から行われているどのような製造方法を用いても良いが、薬物含有粒子と、速崩壊性成分を混合してから成型する必要があるので、通常の打錠機を用いて製造する方法が好ましい。

【0021】使用される速崩壊性成分は、具体的には乳糖、マンニトール、エリスリトールといった糖類、結晶セルロース、粉末セルロース、トウモロコシデンプンといった纖維系賦形剤、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換ヒドロキシプロビルセルロース、カルボキシメチルスタチナトリウムといった崩壊剤、軽質無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト

といった無機賦形剤、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンといった結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムといった滑沢剤などの添加剤を組み合せ、均一に混合した速崩壊性粉末が例示される。また、これら速崩壊性粉末を、医薬製剤分野の一般的な造粒法により粒子状とした速崩壊性粒子も速崩壊性成分として使用することもできる。

【0022】具体的な、口腔内速崩壊性錠剤の製造法の例としては、速崩壊性成分と、薬物含有粒子をV型混合機など製剤分野で一般的に用いられている混合機で混合した後、ロータリー式打錠機などの製剤分野で一般的に用いられている打錠機で打錠する方法を挙げることができる。更に、錠剤に十分な強度、あるいは速やかな崩壊性を付加するために、打錠後の錠剤に加湿、加熱、真空乾燥といった操作を加えて良い。

【0023】上記の易溶性薬物は、通常、錠剤中5質量%以上配合すると、崩壊の遅延が顕著になるので、本発明の口腔内速崩壊性錠剤はこれらの薬物の配合量の合計が5質量%以上の場合に特に効果を発揮する。薬物含有粒子は2種以上の薬物を同一の粒子に含有させても良く、2種以上の薬物を2種以上の粒子にそれぞれ含有させても良い。

【0024】また、薬物含有粒子は、錠剤中の割合が少ないほど崩壊時間が短くなることから、その割合は40質量%以下が好ましい。また、場合によっては本発明の効果を損なわない範囲でこれらの薬物の一部を速崩壊性成分に添加しても良い。

【0025】本発明の口腔内速崩壊性錠剤は更に本発明の効果に支障のない限り、溶解性の低い薬物、すなわち、1gの薬物を粉末とした後、水に入れ、20±5℃で5分ごとに強く、30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶けるのに必要な水の量が10mL以上である薬物も配合することができる。

【0026】この様な薬物としては、具体的にはL-アスパラギン酸、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アズレンスルホン酸ナトリウム、アセトアミノフェン、アミノエチルスルホン酸、アミノフィリン、アミノ安息香酸エチル、アルジオキサ、イソプロビルアンチビリン、L-イソロイシン、イノシトールヘキサニコチネート、イブプロフェン、インドメタシン、ウルソデオキシコール酸、エテンザミド、エルゴカルシフェロール、塩化ベルベリン、塩酸クロルヘキシジン、塩酸ジフェニドール、塩酸セトラキサート、塩酸トリメトキノール、塩酸ババベリン、塩酸プロムヘキシン、塩酸メクリジン、塩酸ロベラミド、オクトチアミン、オロチニ酸、カフェイン、無水カフェイン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グアイフェネシン、クエン酸チベビシン、グルコン酸カルシウム、L-グルタミン、クレオソート、ケイ酸アルミニ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒ

ドロタルサイト、コハク酸トコフェロール、コレカルシフェロール、酢酸トコフェロール、サリチルアミド、酸化マグネシウム、シアノコバラミン、次没食子酸ビスマス、シメチジン、ジメンヒドリナート、臭化メチルオクタトロピン、臭化水素酸デキストロメトルファン、硝酸チアミン、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化マグネシウム、スクラルファート、セミアルカリプロティナーゼ、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、タンニン酸アルブミン、タンニン酸ベルベリン、チアミンジスルフィド、沈降炭酸カルシウム、テオフィリン、デヒドロコール酸、乳酸カルシウム、ノスカビン、バルミチン酸レチノール、ビオチン、ビサコジル、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、ヒベンズ酸チベビシン、ファモチジン、L-フェニルアラニン、フェノールフタリン酸デキストロメトルファン、フェンジゾ酸クロベラスチン、フマル酸クレマスチン、フマル酸第一鉄、フルスルチアミン、プロムワレリル尿素、ヘスペリジン、ヘプロニカート、ベンフォチアミン、メキタジン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム、L-メチオニン、ヨウ化イソプロバミド、葉酸、酪酸リボフラビン、リボフラビン、リン酸ジメモルファン、リン酸ビリドキサール、リン酸リボフラビンナトリウム、リン酸水素カルシウムなどを例示することができる。これらの薬物は薬物含有粒子に配合させても良く、速崩壊性成分に配合させても良い。

【0027】更にまた、本発明の口腔内速崩壊性錠剤には、発明の効果に支障のない限り1-メントール、ハッカ油、カカオ末、d1-リンゴ酸、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビアなどの矯味剤や食用黄色5号、食用赤色3号などの着色剤、及び香料などを配合することができる。

【0028】かくして得られる本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、口腔内で優れた崩壊性、溶解性を示すものであり、好ましくは日本薬局方による崩壊試験において、崩壊時間が60秒以内である。また製剤工程、さらには流通過程において損傷することのない適度な強度を必要とし、好ましくは30N(約3kgf)以上の硬度を有するものである。

【0029】なお、微粒子形態の有効成分と、賦形剤混合物を含む材料を圧縮して急速崩壊性多粒子錠剤とする技術が特許第2820319号に記載されている。しかし、この技術は、味の好ましくない薬物の味覚をマスクするというものであり、本発明のような易溶性薬物を含有する口腔内速崩壊性錠剤を得ようとするものとはその目的が相違する。

【0030】更に、特許第2820319号では、薬物が全く溶解しないように不溶性のコーティング剤で被覆しているため、薬物が錠剤内部への水の浸入を阻害するという問題は生じることはない。しかしこの方法では被覆した薬物粒子が口腔内で全く溶解しないため、服用時に

粒子が歯の間に入り込んだり、喉に付着して不快感を生じるという問題があるとともに、本来の意味での口腔内速崩壊性錠剤とはならない。

【0031】

【実施例】以下、実施例と比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより何ら制約されるものではない。なお、実施例及び比較例で得られた粒子及び錠剤は下記試験法によって、その物性を測定した。

【0032】(1) 平均粒子径

ロータップ方式振とう試験器（セイシン社製）を用いて測定した。

(2) 硬度試験

錠剤硬度計（シュロイニーゲル社製）を用いて測定した。試験は10回行い、その平均値を示した。

(3) 崩壊試験

口腔内での溶解時間と崩壊試験による崩壊時間には相関があることが明らかになったので、口腔内溶解性を日本薬局方による崩壊試験により評価した。試験は崩壊試験器を用い、補助板なしで測定を行った（富山産業社製）。試験は6錠について行い、その平均値を示した。

【0033】実施例1～5および比較例1～*

配合量(%)	薬物含有粒子A	粒子B	実施例					比較例					
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6
	マレイン酸カルビノキサミン	10	20	8	10	10	10					10	10
	無水ケイ酸	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1						0.4	0.1
	マレイン酸カルビノキサミン			2				20	10	20			
	無水カフェイン	50	40	50	40	50	60	40	50	40	15	50	
	乳糖	34	34	34	34	34	34	32	34	34	34	34	
	結晶セルロース	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	クロスボリビドン												
	無水ケイ酸	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	1	1	1	1	0.6	0.9	
	ステアリン酸	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
	薬物含有粒子の平均粒子径(μm)	250	250	278	245	165						241	84
	錠剤硬度(N)	80	85	81	78	91	74	80	78	85	83	78	
	物性	崩壊時間(sec)	13	28	19	26	19	9	9	47	265	46	43

【0037】表1に示されるように、溶解性の高い薬物を含まない錠剤（比較例1）は、崩壊時間が9秒の速崩壊性錠剤であるが、この処方に溶解性の低い薬物である無水カフェインを20%配合しても、崩壊の遅延は生じない（比較例2）。それに対して溶解性の高い薬物であるマレイン酸カルビノキサミンを10%（比較例3）及び20%（比較例4）配合すると、崩壊時間は47秒、265秒と著しく遅延し、速崩壊性が損なわれた。

【0038】一方、マレイン酸カルビノキサミンを平均粒子径250μmの粒子に高濃度に含有させ、その薬物含有粒子と速崩壊性成分を混合、打錠して得られた錠剤は、崩壊時間の遅延が少なく、速崩壊性を確保することができた（実施例1、2）。溶解性の高い薬物の一部を速崩壊性成分に配合しても、本発明の効果は損なわれなかった（実施例3）。

【0039】また、薬物含有粒子の錠剤中の割合が低いほど本発明の効果は大きく、薬物含有粒子の割合が45.4%である比較例5は比較例3とほぼ同一の崩壊時間であり、効果が認められなかったが、薬物含有粒子の

*6

下記表1に記載の処方により、本発明の製剤である実施例1～5及び比較のための製剤である比較例1～6を調製した。組成中、溶解性の高い薬物には下線を付した。

【0034】各製剤は、次のようにして製造した。まず、表1に従い粒子A構成成分および粒子B構成成分をそれぞれ秤量し、混合した後、ヤリヤ粉碎機（ヤリヤ機械製作所社製）を用いて粉碎した。これを、水を結合剤として流動層造粒機（FLO-1、フロイント社製）で10造粒、乾燥し、22号篩を通過させて粒子A及び粒子Bを調製した。次いで、得られた粒子A及び粒子Bと、表1の粉末とを同表の配合量に従い秤量、混合した後、ロータリー式打錠機（コレクト12HU、菊水製作所社製）を用い、1錠180mg、8mmΦ、隅角の杵で打錠圧8.8kN(0.9ton)で打錠することにより錠剤を製造した。

【0035】得られた錠剤について、硬度試験と崩壊試験を行い、その結果を表1に示した。また薬物含有粒子である粒子Aの平均粒子径の値も併せて表1に示した。

【0036】

【表1】

割合が20.2%（実施例4）、及び10.1%（実施例1）は効果が認められた。この結果から薬物含有粒子の錠剤中の割合は40%以下が好ましいことが分かった。

【0040】更に、薬物含有粒子の粒子径が大きいほど本発明の効果は大きく、薬物含有粒子の平均粒子径が84μmである比較例6では効果が認められなかったが、平均粒子径が165μm（実施例5）、250μm（実施例1）となるに従って崩壊時間が短縮された。この結果から薬物含有粒子の平均粒子径は100μm以上が好ましいことが分かった。

【0041】実施例6、7

表2に示した処方で、本発明の製剤である実施例6および実施例7を得た。組成中、溶解性の高い薬物には下線を付した。

【0042】各製剤は次のようにして調製した。まず、粒子Aの直打用アスコルビン酸は、それ自体がアスコルビン酸をアルファ化デンプンで造粒したもの（アスコルビン酸97%含有）であるので、これをそのまま用了。粒子Bは、粒子B構成成分中、ヒドロキシプロピル

セルロース以外の成分を表2の配合量に従い秤量し、混合後、ヤリヤ粉碎機（ヤリヤ機械製作所社製）を用いて粉碎し、更にヒドロキシプロビルセルロースの水溶液を結合剤として流動層造粒機（F L O - 1、フロイント社製）を用いて造粒、乾燥し、18号篩を通過させることにより調製した。粒子Cは粒子C構成成分を表2の配合量に従い秤量し、混合後、ヤリヤ粉碎機（ヤリヤ機械製作所社製）を用いて粉碎し、水を結合剤として流動層造粒機（F L O - 1、フロイント社製）を用いて造粒、乾燥し、18号篩を通過させることにより得た。

【0043】次いで、上記の粒子A、粒子B及び粒子C*

*と、表2の粉末を、同表所定の配合量に従い秤量、混合した後、ロータリー式打錠機（コレクト12H U、菊水製作所社製）を用い、1錠500mg、11mmΦ、普通面の杵で打錠圧15kNで打錠することにより錠剤を得た。

【0044】得られた錠剤について、硬度試験と崩壊試験を行い、その結果を表2に示した。また薬物含有粒子である粒子A、Bの平均粒子径の値も表2に示した。

【0045】

【表2】

配合量(%)	薬物含有粒子	粒子A	実施例6		実施例7		
			直打用アスコビン酸	30	10	直打用アスコビン酸	
速崩壊性成分	粒子B	ヒドロキシプロビルセルロース		10			
		三コチニン酸アミド		4			
		リボフラビン		0.5			
		糖質無水ケイ酸		0.1			
速崩壊性成分	粒子C	ヒドロキシプロビルセルロース		0.4			
		リボフラビン		1			
		エリスリトール	38.4	40.4			
		結晶セルロース	15	15			
速崩壊性成分	粉末	糖質無水ケイ酸	0.7	0.5			
		リボフラビン		1.5			
		結晶セルロース	10	10			
		クロスボロード	4	4			
速崩壊性成分	粉末	アスパルテーム	1	1			
		ラシピア		0.5			
		食用黄色5号		0.1			
		グレープフルーツフレーバー	0.1	0.1			
		糖質無水ケイ酸	0.3	0.4			
		ステアリン酸マグネシウム	0.6	0.5			
		合計	100	100			
薬物含有粒子の平均粒子径(μm)		粒子A	350	350			
粒子B			223				
錠剤物性		錠剤硬度(N)	72	75			
崩壊時間(sec)			16	26			

【0046】この結果、実施例6及び実施例7の製剤は、溶解性の高い薬物をそれぞれ29.1%、23.7%配合しているにもかかわらず、速やかに崩壊する速崩壊性錠剤であることが明らかになった。

【0047】実施例8

表3に示した処方で、本発明の製剤である実施例8を得た。組成中、溶解性の高い薬物には下線を付した。

【0048】製剤は、粒子A構成成分及び粒子B構成成分をそれぞれ表3の配合量に従い秤量、混合後、ヤリヤ粉碎機（ヤリヤ機械製作所社製）を用いて粉碎し、次いで水を結合剤とし、攪拌造粒機（VG-5、バウレック社製）を用いて造粒し、更に流動層乾燥機（F L O -

*1、フロイント社製）を用いて乾燥し、22号篩を通過させてそれぞれ粒子A及び粒子Bを得た。得られた粒子Aおよび粒子Bと、表3の粉末と、同表の配合量に従い秤量、混合し、22号篩を通過させた後、ロータリー式打錠機（コレクト12H U、菊水製作所社製）を用いて、1錠500mg、11mmΦ、普通面の杵で打錠圧12kNで打錠し、錠剤を得た。

【0049】得られた錠剤について、硬度試験と崩壊試験を行い、その結果を表3に示した。また薬物含有粒子である粒子Aの平均粒子径の値も併せて表3に示した。

【0050】

【表3】

配合量(%)	薬物含有粒子	粒子A	実施例8		
			リソレジヒドロコテイン	0.15	
速崩壊性成分	粒子B	ローマイン酸クリルフェニミン	0.2		
		ジ-塩酸メルメトトリゾン	2.5		
		アコールスルホン酸カリウム	2		
		クロスカビン	2		
速崩壊性成分	粉末	結晶セルロース	5.35		
		糖質無水ケイ酸	0.2		
		ヒドロキシプロビルセルロース	0.6		
		リソレジヒドロコテイン	0.65		
薬物含有粒子(粒子A)の平均粒子径(μm)		マニニトール	3.5		
錠剤物性		結晶セルロース	33.35		
崩壊時間(sec)		リソレジヒドロコテイン	0.1		
		クロスボロビドン	4.9		
		マニニトール	1		
		アスパルテーム	2		
		ラシピア	1		
		ステアリン酸マグネシウム	1		
合計			100		

【0051】この結果、実施例8の製剤は溶解性の高い薬物を12.6%配合しているにもかかわらず速やかに

崩壊する速崩壊性錠剤であることが明らかになった。

50 【0052】実施例9

表4に示した処方で、本発明の製剤である実施例9を得た。組成中、溶解性の高い薬物には下線を付した。

【0053】製剤は、粒子A構成成分のうちヒドロキシプロビルセルロース以外の成分を表4の配合量に従い秤量、混合後、ヤリヤ粉碎機（ヤリヤ機械製作所社製）を用いて粉碎し、更にヒドロキシプロビルセルロースの水溶液を結合剤として流動層造粒機（FLO-1、フロイント社製）を用いて造粒、乾燥し、22号篩を通過させて粒子Aを得た。得られた粒子Aとそれ自体が粒状である粒子Bおよび表4の粉末を同表の配合量に従い秤量、*10

		実施例9	
配合量 (%)	薬物含有粒子	粒子A	
		マレイン酸カルビノキサミン 塩酸フェニルアノ-6アミド ベラドンナ根アルカロイド マニシトール トウモロコシデンプン 酵素性水ケイ酸 ヒドロキシプロビルセルロース	1.2 9 0.05 4.05 4 0.1 0.6
速崩壊性成分	粒子B	無水カフェイン-直打用 乳糖-直打用	15 29.5
	粉末	結晶セルロース クロスポビドン 酵素性水ケイ酸 トニメントール アスパルテーム スクエア ステアリン酸マグネシウム	25 6 1 2 1 0.5
		合計	100
薬物含有粒子（粒子A）の平均粒子径(μm)			182
錠剤物性		錠剤硬度(N)	61
		崩壊時間(sec)	18

【0056】この結果、実施例9の製剤は溶解性の高い薬物を10.2%配合しているにもかかわらず、速やかに崩壊する速崩壊性錠剤であることが明らかになった。

【0057】

【発明の効果】従来、口腔内速崩壊性錠剤に配合することが困難であった易溶性薬物を5質量%以上配合すること※

*混合し、22号篩を通過させた後、ロータリー式打錠機（コレクト12H.U.、菊水製作所社製）を用い、1錠170mg、8mmΦ、隅角の杵で打錠圧7.0kNで打錠し、錠剤を得た。

【0054】得られた錠剤について、硬度試験と崩壊試験を行い、その結果を表4に示した。また薬物含有粒子である粒子Aの平均粒子径の値も併せて表4に示した。

【0055】

【表4】

※とが本発明により可能となった。従って、本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、易溶性薬物を含むあらゆる薬剤を配合することができるものであり、特に高齢者又は小児患者の病気の治療、予防に極めて有用なものである。

以上

フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 充
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72)発明者 青木 真司
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA41 BB01 CC01 CC03 CC24
DD29A DD29B DD37T DD38B
DD41B DD67A DD67B EE16B
EE31B EE32B EE41T EE58T
FF06

THIS PAGE BLANK (USPTO)